

© EPODOC / EPO

PN - WO9725923 A 19970724  
PD - 1997-07-24  
PR - DE19961003075 19960119  
OPD - 1996-01-19  
TI - OPTIMIZING DOSES OF CONTRASTING AGENT FOR IMAGING  
DIAGNOSTIC METHODS  
AB - The invention concerns a device by means of which the type of  
contrasting agent injection mode (volume, injection speed) and a  
diagnostic appliance, e.g. a computer tomograph (CT), a magnetic  
resonance tomograph (MRT) or an ultrasound appliance (US), can  
be controlled such that both parts of the diagnosis - the application  
of the contrasting agent and the "recording parameters" of the  
diagnostic appliance - are optimized for the individual patient,  
and/or the resultant time-density curves or the pharmacokinetic  
parameters derived therefrom are used for differential diagnosis.  
IN - KRAUSE WERNER (DE)  
PA - KRAUSE WERNER (DE); SCHERING AG (DE)  
EC - A61B6/00D4 (N)  
IC - A61B6/00  
CT - US4611340 A [X]; DE4218321 A [A]; US5459769 A [A];  
JP60253197 A [A]  
CTNP - [A] PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol.10, no. 117 (E-400)  
[2174],  
2.Mai 1986 & JP 60 253197 A (TOSHIBA K.K.), 13.Dezember  
1985,

© WPI / DERWENT

TI - Diagnostic systems control - has interface between source of  
radiation and detector and injection pump for contrast agent with  
computer system and data storage  
PR - DE19961003075 19960119  
PN - DE19702896 A1 19970724 DW199735 A61B6/00 031pp  
- WO9725923 A2 19970724 DW199735 A61B6/00 Ger 046pp  
- AU2149497 A 19970811 DW199747 A61B6/00 000pp  
- WO9725923 A3 19970828 DW199749 A61B6/00 000pp  
PA - (SCHD ) SCHERING AG  
IC - A61B5/055 ;A61B6/00 ;A61B8/00 ;A61M5/00 ;A61M5/20  
IN - KRAUSE W  
AB - DE19702896 Apparatus to control diagnostic systems and/or the

injection of contrast agents and/or subsequent evaluation and/or differential diagnosis, has a source of radiation (1), a detector (2), an injection system (4) and an evaluation unit (5).

- The assembly includes a screen display (6), an output for images and data (7) and an output for stored images and data (8), with interfaces between all the units so that physiological data can be stored and/or pharmacokinetic parameters can be computed and/or stored.
- The radiation source (1) and/or the detector are linked to the evaluation unit (5) to be activated on a signal from the evaluation unit (5). The injection system (4) is connected to the evaluation unit (5) for control of the start and speed of the injection and volume of contrast agent to be injected.
- USE - The apparatus is for the control of diagnostic systems working with a contrast agent such as a computer tomograph, a magnet resonance tomograph or an ultrasonic equipment to match the contrast agent application and the reception parameters of the apparatus to the patient, whether human or animal. It is used for the detection of, e.g. tumours or metastasis or narrowing of the blood vessels.
- ADVANTAGE - The apparatus gives measured stages of densities in the liver, aorta or other organ. The diagnostic apparatus is controlled so that the density development can be used to maximum and also the quality of the organ/tissue function can be established as functional diagnosis.
- (Dwg.1/19)

OPD - 1996-01-19

CT - No-SR.Pub;1.Jnl.Ref;DE4218321 cat. A;JP60253197 cat. A;US4611340 cat. X;US5459769 cat. A

DN - AL AM AU AZ BB BG BR BY CA CN CZ EE GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL RO RU SD SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN

DS - AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

AN - 1997-374316 [35]

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  A61B 6/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/25923  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juli 1997 (24.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00116 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Januar 1997 (20.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 03 075.7 19. Januar 1996 (19.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39 a, D-13505 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: OPTIMIZING DOSES OF CONTRASTING AGENT FOR IMAGING DIAGNOSTIC METHODS

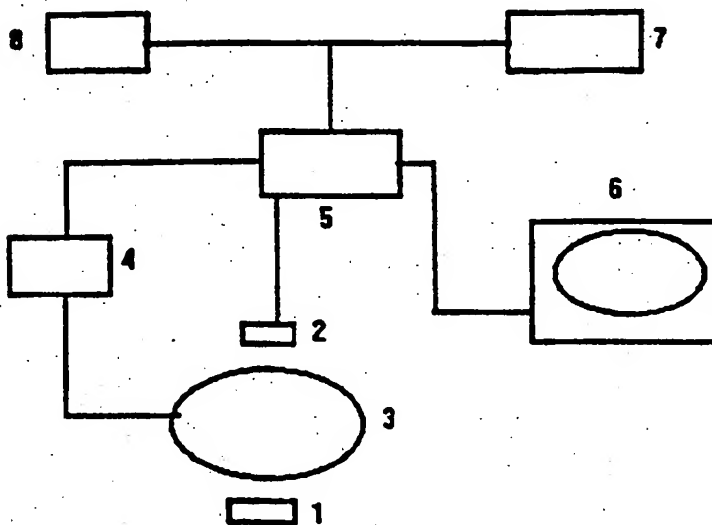
(54) Bezeichnung: OPTIMIERUNG DER KONTRASTMITTELGABE BEI BILDGEBENDEN DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN

## (57) Abstract

The invention concerns a device by means of which the type of contrasting agent injection mode (volume, injection speed) and a diagnostic appliance, e.g. a computer tomograph (CT), a magnetic resonance tomograph (MRT) or an ultrasound appliance (US), can be controlled such that both parts of the diagnosis - the application of the contrasting agent and the "recording parameters" of the diagnostic appliance - are optimized for the individual patient, and/or the resultant time-density curves or the pharmacokinetic parameters derived therefrom are used for differential diagnosis.

## (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, mit der die Art der Kontrastmittelinjektion (Volumen, Injektionsgeschwindigkeit) und ein Diagnostikgerät, z.B. ein Computertomograph (CT) oder ein Magnetresonanztomograph (MRT) oder ein Ultraschallgerät (US) so gesteuert werden können, daß beide Teilbereiche der Diagnostik - die Kontrastmittelapplikation und die "Aufnahmeparameter" des Diagnostikgerätes - für den individuellen Patienten optimiert sind und/oder die erhaltenen Zeit-Dichte-Kurven bzw. daraus abgeleitete pharmakokinetische Parameter für die Differentialdiagnose verwendet werden.



Schematische Darstellung des Schaltbildes

SCHEMATIC ILLUSTRATION OF WIRING PLAN

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**OPTIMIERUNG DER KONTRASTMITTELGABE  
BEI BILDGEBENDEN DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN**

- Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, mit der die Art der Kontrastmittelinjektion
- 5 (Volumen, Injektionsgeschwindigkeit) und ein Diagnostikgerät, z.B. ein Computer-Tomograph (CT), ein Magnetresonanztomograph (MRT) oder ein Ultraschallgerät so gesteuert werden können, daß beide Teilbereiche der Diagnostik - die Kontrastmittelapplikation und die "Aufnahmeparameter" des Diagnostikgerätes - für den individuellen Patienten optimiert sind. Die Steuerung beruht auf der
- 10 Verwendung von eingespeicherten Zeit-Dichte-Verläufen nach Kontrastmittelapplikation und/oder von pharmakokinetischer Daten, die aus Zeit-Dichte-Verläufen berechnet wurden. Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Möglichkeit zur Differentialdiagnostik. Dies bedeutet, daß die erhaltenen Signale so ausgewertet werden können, daß nicht nur - wie dies bisher der Fall ist -,
- 15 "statische" Aussagen möglich sind, z.B. Tumorbefall, Gefäßverengung usw. sondern auch Aussagen über die Funktionsfähigkeit eines Organs, z.B. die Funktionsfähigkeit der Leber. Dies bedeutet, daß nunmehr "funktionelle Diagnostik" möglich wird.

## Stand der Technik

- Bei der Suche nach Erkrankungen z.B. der Leber, wie soliden Tumoren oder Metastasen, werden in der Computertomographie zur Zeit "standardisierte" Vorschriften für die Applikation von Kontrastmitteln und die Einstellung des
- 5 Diagnostikgerätes, z.B. eines Computertomographen angewendet. Diese Standards sind für eine Vielzahl von Patienten mehr oder weniger geeignet, für individuelle Patienten können sie jedoch völlig unzureichend oder auch falsch sein. Beispielhaft werden nach einem Nativscan zur Untersuchung der Leber Röntgenkontrastmittel in einer Dosis von 1,5 bis 2 ml/kg mit einer Geschwindigkeit
- 10 von 1-5 ml/sec intravenös injiziert. Dabei kommt es zu einer Dichteanhebung, die bei der ersten arteriovenösen Passage nach 12-15 sec den Intravasalraum (arterielle Anflutung der A. hepatica) repräsentiert. Nach 40-60 sec schließt sich die portale Kontrastierung über die V. portae an. Anschließend tritt das Kontrastmittel in das Leberparenchym über.
- 15 Die Dichteanhebung in dem zu untersuchenden Organ, z.B. der Leber hängt jedoch stark von individuellen Parametern, die die Pharmakokinetik beeinflussen, wie z.B. der Leber- und Nierenfunktion oder dem Herzminutenvolumen (Kreislaufzeit) des einzelnen Patienten ab. Der Radiologe möchte das CT-Gerät zum Zeitpunkt der maximalen Anflutung in der Leber einschalten, um die
- 20 Strahlenbelastung für den Patienten möglichst gering zu halten und um optimale Kontraste zu erzielen. Optimal wäre es, wenn der Radiologe entsprechend den individuellen Erfordernissen des Patienten die Anflut- und Abklingzeit der Dichteanhebung genau einstellen könnte. Außerdem möchte der Radiologe bestimmte Dichtewerte erreichen, die hoch genug sind, um eine sichere Diagnose
- 25 zu stellen. Wünschenswert wäre es auch, wenn diese Dichtewerte für einen bestimmten Zeitraum gewisse Schwellenwerte, z.B. 40 Hounsfield-Einheiten, überschreiten würden oder - noch günstiger - wenn sie über einen gewissen Zeitraum konstant bei 40 Hounsfield-Einheiten liegen würden. Weiterhin wäre es sehr nützlich, wenn der Radiologe bei einer Folgeuntersuchung desselben
- 30 Patienten auf bereits vorliegende pharmakokinetische Parameter wie z.B. Verteilungshalbwertzeiten, Verteilungsvolumen, Eliminationshalbwertzeiten, Clearance eines Kontrastmittels zurückgreifen könnte, um für den einzelnen Patienten eine optimale Dosierung des Kontrastmittels sowie eine optimale Einstellung aller Meßparameter des Diagnostikgerätes, z.B. eines
- 35 Computertomographen, zu gewährleisten. Es stellt sich daher die Aufgabe,

- erstens, wie die Kontrastmittelgabe bei einer Erstapplikation bei einem Patienten für eine optimale Beantwortung der jeweiligen Fragestellung ausgewählt werden kann, zweitens, wie die Kontrastmittelgabe optimiert werden kann, drittens, wie vorhandene pharmakokinetische Daten eines individuellen Patienten gespeichert werden können, viertens, wie diese Daten für Folgeuntersuchungen genutzt werden können und, fünftens, ob mit den gemessenen Daten (Zeit-Dichte-Kurven bzw. daraus abgeleiteten pharmakokinetischen Parametern) eine Differentialdiagnose des Krankheitsbildes möglich ist.
- 5
- Konkret könnte die Aufgabe z.B. darin bestehen, festzulegen, welche Dosis eines Kontrastmittels bei einem Patienten mit Verdacht auf Lebererkrankung mit welcher Geschwindigkeit zu injizieren ist, um eine Dichteanhebung in einem Computertomographen von mindestens von 40 Hounsfield-Einheiten über einen Zeitraum von 1 min zu erzielen und welche Schlüsse daraus auf das Vorliegen eines Tumors der Leber zu ziehen sind.
- 10
- Ein weiterer Aspekt der Aufgabe liegt darin, die erhaltenen Daten so auszuwerten, daß nunmehr auch eine Funktionsdiagnostik eines Organs ermöglicht wird. Konkret könnte die Aufgabe für das Beispiel der Leber so lauten, daß sich die Fragestellung auf die Funktionsfähigkeit der Leber, z.B. "Vorliegen einer Zirrhose" bezieht.
- 15
- Mit einer neuen Vorrichtung ist es nun überraschend gelungen, maßgeschneiderte Dichteanhebungen in der Leber, der Aorta oder irgendeinem anderen Organ zu erzielen und das Diagnostikgerät so zu steuern, daß diese Dichteverläufe optimal ausgenutzt werden und außerdem die Funktionsfähigkeit der Organe/Gewebe beurteilt werden kann ("funktionale Diagnostik").
- 20
- EP 0 446 715 A2 beschreibt ein Kontrastmittelapplikationssystem, mit dem Kohlendioxid in das Herz-/Kreislaufsystem injiziert werden kann, wobei die Applikation mit den systolischen und diastolischen Phasen des Herzrhythmus synchronisiert ist. Pharmakokinetische Daten werden nicht verwendet.
- 25

## Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung beruht darauf, daß eine Vorrichtung zur Steuerung des eigentlichen Diagnosegerätes und des Kontrastmittelapplikators und zur anschließenden Auswertung der Daten benutzt wird. Diese Steuerung umfaßt folgende Elemente:

- 5        1. eine Strahlenquelle zur Bestrahlung des Patienten
2. einen Detektor
4. ein Injektionssystem
5. eine Auswerteeinheit
6. eine bildgebende Einheit (z.B. einen Bildschirm)
- 10       7. evtl. eine Ausgabeeinheit für die Bilder (z.B. einen Drucker)
8. evtl. eine Ausgabeeinheit für die gespeicherten Bilder (z.B. eine CD, eine Diskette, einen Mikrochip etc.)

Fig. 1 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung in Form eines Schaltschemas. Dabei bedeuten (1) eine Strahlenquelle, (2) einen Detektor, (3) den Patienten  
15       oder das zu untersuchende Tier, (4) das Injektionssystem, (5) eine Rechneinheit, dadurch gekennzeichnet, daß physiologische Daten gespeichert und/oder pharmakokinetische Parameter berechnet und/oder gespeichert und/oder in speicherfähiger Form ausgegeben werden können (6) ein  
Bildschirmsystem, (7). eine Ausgabeeinheit für die erhaltenen Bilder und (8) eine  
20       Einheit zur Speicherung der Daten bzw. Ausgabe auf CD, einer Diskette, einem Mikrochip oder ähnlichem.

Die Erfindung betrifft somit eine Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten und Auswertung der erhaltenen Daten, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Steuerung des Diagnostikgerätes an Hand gespeicherter Zeit-Dichte-Kurven  
25       und/oder Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln und/oder physiologischer Daten von gesunden Versuchspersonen und/oder Patienten mit definierten Krankheitsbildern und/oder der individuellen zu untersuchenden Tiere oder Menschen durchgeführt wird.

Die Vorrichtung besteht im wesentlichen aus einem Computersystem, welches an  
30       Hand einprogrammierter Zeit-Dichte-Kurven und/oder pharmakokinetischer Daten



- und/oder physiologischer Daten von gesunden Versuchspersonen und/oder Patienten mit definierten Krankheitsbildern und/oder physiologischer Parameter sowie - falls vorhanden - Zeit-Dichte-Kurven und/oder pharmakokinetischer Daten und/oder physiologischer Daten des individuellen Patienten, die aus einer
- 5 früheren Untersuchung stammen, das Diagnosegerät und/oder den Kontrastmittelapplikator steuert. Zur Errechnung der jeweiligen pharmakokinetischen Parameter wird ein Computerprogramm (z.B. TOPFIT®, vgl. Heinzel G, Woloszczak R, Thomann P. Topfit 2.0. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis system for the PC. Gustav Fischer, Stuttgart-
- 10 Jena New York, 1993) verwandt. Mit diesem oder einem ähnlich geeigneten Computerprogramm können zunächst aus der Literatur bekannte oder durch eigene Messungen gewonnene Zeit-Dichteverläufe pharmakokinetisch ausgewertet werden und anschließend können diese Parameter verwendet werden, um maßgeschneiderte Zeit-Dichteverläufe
- 15 zu berechnen, die individuell auf die Anforderungen für jeden einzelnen Patienten eingestellt werden können. Als physiologische Daten werden hierbei insbesondere Körpergewicht, Kreislaufzeit und/oder Herzminutenvolumen berücksichtigt. Weiterhin können Leber- und/oder Nierenfunktionsparameter (z.B. Kreatinin-Clearance, glomeruläre
- 20 Filtrationsrate, Bilirubinbestimmung) Berücksichtigung finden, vor allem bei Patienten, die eine entsprechende Organschädigung aufweisen und bei denen aus anderen Untersuchungen diese Daten bereits bekannt sind. Außerdem ist es möglich, aus den bekannten pharmakokinetischen Daten der Kontrastmittel zu berechnen, wieviel Kontrastmittel mit welcher Geschwindigkeit injiziert werden
- 25 muß, um bestimmte erwünschte Zeit-Dichte-Kurven (z.B. konstanter Blutspiegel über 2 min) zu erzielen. Diese Berechnung kann das Computersystem nach den Vorgaben des Radiologen bezüglich der gewünschten Zeit-Dichte-Kurven durchführen, evtl. zur Kontrolle auf dem Bildschirm anzeigen und anschließend die Steuerung des Injektionssystems so durchführen, daß diese Zeit-Dichte-Kurve
- 30 erreicht werden. Sollten während der Messung Abweichungen von dem gewünschten Profil auftreten, so wird das Injektionssystem nachgeregelt, da eine intensive Interaktion zwischen Detektor, Auswerteeinheit und Injektionssystem besteht.
- Der Computer, auf dem dieses Programm läuft, kann ein interner Computer des
- 35 Diagnostikgerätes sein oder ein zusätzlicher Rechner. In jedem Fall sollte die Kopplung in der Weise erfolgen, daß die gemessenen Zeit-Dichte-Daten aus

5 einem Computertomogramm "on-line" in den Rechner fließen und dort verarbeitet und gespeichert werden können. Bei jeder weiteren CT-Aufnahme können diese Daten dann zur Optimierung des gewünschten Zeit-Dichte-Profiles durch Steuerung eines automatischen Injektionssystems (automatische Einstellung der Applikationsparameter) und des Diagnostikgerätes (automatische Einstellung der Meßparameter) verwendet werden.

10 Die Erfindung betrifft daher ferner eine Vorrichtung zur Steuerung von Applikationsgeräten für Kontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Applikationsparameter an Hand von Zeit-Dichte-Verläufen bzw. von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln und der individuellen physiologischen Daten der zu untersuchenden Tiere oder Menschen durchgeführt wird.

15 Alternativ können fest eingespeicherte Daten, die aus "Mittelwerten" von vielen Personen mit "gesundem" oder "definiert erkranktem Zustand" erhalten wurden, für die Optimierung verwendet werden. Als einzige Variable werden dann Gewicht und - eventuell - Nierenfunktion, Leberfunktion und Kreislaufzeit des Patienten eingegeben. Die Erfindung betrifft daher weiterhin eine Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung an Hand der Zeit-Dichte-Verläufe und/oder Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln und von physiologischen Daten von untersuchten Tieren oder Menschen durchgeführt wird.

20 Die Abläufe der primären Computer- oder Magnetresonanztomographie, der nachfolgenden Computeranpassung von Kurvenverläufen an die Meßdaten, der anschließenden Simulation von gewünschten Zeit-Dichte-Profilen und der darauf möglicherweise folgenden erneuten Injektion mit dem geänderten Applikationsschema am selben oder an anderen Patienten, läßt sich entweder interaktiv - als Wechselspiel zwischen "Maschine" und Radiologe - oder auch vollautomatisch durchführen. Bei der vollautomatischen Variante kann der Radiologe sogenannte "Zielprofile" aktivieren, die dann von der Maschine  
25 anschließend über die Steuerung eines automatischen Injektionssystems und der Steuerung der Meßparameter des Diagnostikgerätes verifiziert werden. Ebenso vollautomatisch kann eine Differentialdiagnose gestellt werden, wenn die Zeit-Dichte-Verläufe und/oder berechneten pharmakokinetischen Parameter von  
30

eingespeicherten Normparametern abweichen bzw. mit eingespeicherten Daten definierter Krankheitszustände übereinstimmen.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können in allen Arten der in-vivo Diagnostik, bevorzugt jedoch in der Röntgendiagnostik (insbesondere der  
5 Computertomographie), der Magnetresonanztomographie, der Ultraschall Diagnostik und der Radiodiagnostik Verwendung finden. Der Einsatz in der Radiotherapie ist gleichfalls möglich, z.B. in der Neutroneneinfangtherapie. Die Vorrichtungen zur Steuerung des Diagnostikgerätes und des Kontrastmittelapplikators können getrennt, aber auch auch in einem einzigen  
10 Gerät verwirklicht sein.

Der große Vorteil der Erfindung ist darin zu sehen, daß die einmal gewonnenen pharmakokinetischen Daten eines Patienten gespeichert werden können und bei einer Folgeuntersuchungen auf diese Parameter zurückgegriffen werden kann. Dabei ist eine Optimierung der Applikation auf die jeweilige Fragestellung anhand  
15 der individuellen Parameter des Patienten möglich.

Die Speicherung der Patientendaten kann dabei auf verschiedene Weise erfolgen. Denkbar sind folgende Möglichkeiten:

1. Speicherung der Pharmakokinetikparameter im Computer des Diagnostikgerätes
- 20 2. Speicherung auf Magnetplatte, Kassette, CD usw.
3. Speicherung auf einer Chip-Karte, die dem Patienten, evtl. inklusive der Ergebnisse der Diagnostikuntersuchung sowie der Strahlenbelastung mitgegeben werden kann
- 25 4. Speicherung auf anderen, in der Klinik aufzubewahrenden Speichersystemen.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist darin zu sehen, daß die gewonnenen Daten zur Diagnose des Krankheitsbildes, insbesondere auch zur Differentialdiagnose eingesetzt werden können. Dies läßt sich dadurch am besten erläutern, daß die Zeit-Dichte-Verläufe bzw. die daraus abgeleiteten pharmakokinetischen  
30 Parameter verschiedener Krankheitsbilder verglichen bzw. definierten Krankheitsbildern definierte Abweichungen von Kurven und/oder Parametern

zugeordnet werden. Diese Abweichungen werden dann zur Differentialdiagnose eingesetzt. Der große Vorteil der Erfindung liegt darin, daß der Prozeß des "Vergleichens" automatisierbar ist und auf diese Weise eine Differentialdiagnose vollautomatisch vom Auswertesystem vorgenommen werden kann.

- 5 Der Prozeß der Diagnosestellung kann automatisiert werden dadurch, daß die erhaltenen Zeit-Dichte-Verläufe von dem angeschlossenen Rechnersystem automatisch pharmakokinetisch ausgewertet werden und bei Abweichungen von eingespeicherten Normwerten ein Signal bzw. eine Warnung ausgegeben wird. Andererseits kann auch explizit die Diagnose, z.B. "Einschränkung der
- 10 Leberfunktion - Verdacht auf Leberzirrhose" usw. ausgegeben werden. Besonders geeignet für die Automatisierung sind die Parameter der maximalen Dichteanhebung ( $C_{max}$ ) und der Zeitpunkt, zu dem die maximale Dichte erreicht wird ( $T_{max}$ ).

- "Off-line" sind durchaus schon pharmakokinetische Daten berechnet und für die
- 15 Funktionsdiagnostik z.B. der Leber verwendet worden. So beschreiben z.B. Blomley et al. (J. Comput. Assist. Tomography, 19: 424-433, 1995) die Verwendung von Zeit-/Dichte-Daten für die Ermittlung der Perfusion der Leber. Diese Autoren verwenden jedoch keine pharmakokinetischen Parameter sondern ausschließlich die mittels linearer Regression berechnete phänomenologische
- 20 Anstiegsgeschwindigkeit in Leber und Milz und errechnen über komplizierte Subtraktion bzw. Division dieser Zeit-/Dichte-Kurven die Perfusion der Leber. Eine derartige Berechnung läßt sich nur schwer automatisieren. Der Vorteil der vorliegenden Erfindung ist jedoch, daß diese Berechnungen automatisierbar und in den Rechner des Röntgengerätes integrierbar sind.

25

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

## Beispiele

### Beispiel 1:

#### Gehirnperfusionsmessungen mittels Elektronenstrahl-CT

5 Ultravist-370 wurde Patienten in einer Dosis von 90 ml intravenös mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/sec injiziert. In der grauen und weißen Substanz des Gehirns wurde der Zeitverlauf der CT-Dichte bis etwa 45 sec nach der Injektion verfolgt. Die maximale Dichteanhebung betrug im Mittel 9,3 HU für die graue Substanz und 5,4 HU für die weiße Substanz.

10 Es ergab sich daraufhin die Frage, wie die Dichteanhebung weiter gesteigert werden kann bzw. welchen Effekt die Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit hat. Diese Aufgabe wurde folgendermaßen gelöst. Mittels einer Computersimulation mit dem Programm TOPFIT wurden die pharmakokinetischen Parameter von Ultravist berechnet und anschließend der Kurvenverlauf für höhere Injektionsgeschwindigkeiten berechnet. Das Ergebnis ist in Figur 1 bis 4  
15 dargestellt. Diese Berechnung läßt sich prinzipiell vor Ort am CT-Gerät durchführen und kann direkten Eingang in die Applikation des Kontrastmittels am selben oder dem nächsten Patienten finden.

**Beispiel 2:****Perfusionsmessungen in der Arteria carotis mittels Elektronenstrahl-CT**

5 Ultravist-370 wurde Patienten in einer Dosis von 45 ml intravenös mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/sec injiziert. In der Arteria carotis wurde der Zeitverlauf der CT-Dichte bis etwa 20 sec nach der Injektion verfolgt. Die maximale Dichteanhebung betrug im Mittel 188 HU.

10 Mittels einer Computersimulation mit dem Programm TOPFIT wurde die pharmakokinetischen Parameter von Ultravist berechnet und anschließend der Kurvenverlauf für die doppelte Dosis berechnet. Das Ergebnis ist in Figur 5 und 6 dargestellt. Auch diese Berechnung läßt sich prinzipiell vor Ort am CT-Gerät durchführen und kann direkten Eingang in die Applikation des Kontrastmittels am selben oder dem nächsten Patienten finden.

**Beispiel 3:****Dichtemessungen in der Aorta mittels CT**

Amidotrizoat (306 mg Jod/ml) wurde Patienten in einer Dosis von 300 mg Jod/kg intravenös mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/sec verabreicht und die Dichte in  
5 der Aorta wurde bis 300 sec nach der Injektion gemessen. Der gemessene Zeit-Dichteverlauf sowie der mittels des Computerprogramms TOPFIT berechnete Kurvenverlauf ist in Fig. 7 dargestellt. Ausgehend von diesem Kurvenverlauf lassen sich beliebige, für die jeweilige Fragestellung optimierte Verläufe berechnen. Dabei können sowohl einphasige Applikationsschema (Fig. 8) als  
10 auch mehrphasige berechnet werden (Fig. 9). Über die automatische Ansteuerung eines Injektomaten können diese Kurvenverläufe dann bei der nächsten Injektion am selben Patienten oder auch bei anderen Patienten erzielt werden.

**Beispiel 4:****Dichtemessungen in der Leber mittels CT**

- Amidotrizoat (306 mg Jod/ml) wurde Patienten in einer Dosis von 300 mg Jod/kg intravenös mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/sec verabreicht und die Dichte in der Leber wurde bis 300 sec nach der Injektion gemessen. Analog zu Beispiel 3 wurden Zeit-Dichte-Kurven erstellt und neue Applikationsschemata "maßgeschneidert". Der gemessene Zeit-Dichteverlauf sowie der mittels des Computerprogramms TOPFIT berechnete Kurvenverlauf ist in Fig. 7 dargestellt. Ausgehend von diesem Kurvenverlauf lassen sich beliebige, für die jeweilige Fragestellung optimierte Verläufe berechnen. Dabei können sowohl einphasige Applikationsschema (Fig. 10) als auch mehrphasige berechnet werden (Fig. 9). Über die automatische Ansteuerung eines Injektomaten können diese Kurvenverläufe dann bei der nächsten Injektion am selben Patienten oder auch bei anderen Patienten erzielt werden.



**Beispiel 5:****Dichtemessungen in der Leber mittels CT**

In einem weiteren Datensatz wurden insgesamt 902 Patienten untersucht. Dabei wurden drei Konzentrationen des Röntgenkontrastmittels Iohexol mit 240, 300 und 350 mg Jod/ml verwendet. Die gesamte Joddosis lag zwischen 30 und 45 g. Das Injektionsvolumen variierte von 100 bis 175 ml. Die Injektionsgeschwindigkeit lag bei 2 ml/sec. Zusätzlich wurde Amidotrizoat-306 (306 mg Jod/ml) in einem Volumen von 150 ml eingesetzt. Das Prüfdesign war eine randomisierte, prospektive Parallelstudie, in der die Patienten randomisiert neun

Behandlungsarten zugeordnet wurden. Jede der neun Gruppen erhielt eine andere Dosis oder ein anderes Applikationsschema. Die Meßparameter bei der computertomographischen Untersuchung waren wie folgt: mindestens 8 Schnitte pro Minute bei Schrittweiten und Schichtdicken von 8-10 mm. Die Messung begann 35-45 sec (im Mittel 41 sec) nach dem Beginn der Injektion. Die hierbei gemessenen Zeit-Dichte-Kurven (Fig. 11 und 12) bildeten die Grundlage für weitere "maßgeschneiderte" Kurvenverläufe. Sie stimmten exzellent mit den tatsächlich gemessenen Verläufen überein. Diese Zeit-Dichte-Verläufe lassen sich auch dafür verwenden, um z.B. maximale "Zeitfenster" für die Computertomographie zu berechnen. Unter "maximalen Zeitfenstern" versteht man den Zeitraum, innerhalb dessen eine bestimmte, vorher definierte Dichteanhebung des interessierenden Organs zu beobachten ist und das für eine genaue Diagnose notwendig ist. Beispiele sind in Fig. 13 dargestellt. Hierbei wurden die aus der oben genannten Studie gewonnenen pharmakokinetischen Parameter verwendet, um Zeit-Dichte-Verläufe nach verschiedenen Applikationsschemata zu berechnen, die in der Literatur beschrieben sind. Die Übereinstimmung ist - wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist - äußerst groß.

- 14 -

Autor	Ohashi	Walkey		Heiken				Fujita
	1993	1991		1993				1994
Dosis I (g l)	22.5	54	15	40	40	16	16	15
Inj.geschw. I (ml/sec)	3	2.5	5	2.5	5	2.5	5	0.7
Dosis II (g l)	22.5	-	39	-	-	24	24	15
Inj.geschw.II (ml/sec)	1.6	-	1	-	-	1	2	0.3
C <sub>max</sub> (HU) ber.	59	71	60	55	57	49	54	28
C <sub>max</sub> (HU) gem.	N.D.	N.D.	N.D.	52	62	58	66	N.D.
T <sub>max</sub> (sec) ber.	86	86	153	64	39	108	61	251
T <sub>max</sub> (sec) gem.	N.D.	N.D.	N.D.	84	71	106	87	N.D.
$\Delta T(>50 \text{ HU})$ (sec) ber.	60	124	94	32	42	0	27	0
$\Delta T(>50 \text{ HU})$ (sec) gem.	N.D.	N.D.	N.D.	21	8	61	72	N.D.
$\Delta T(>40 \text{ HU})$ (sec) ber.	141	196	188	103	110	89	103	0
$\Delta T(>40 \text{ HU})$ (sec) gem.	N.D.	N.D.	N.D.	31	12	86	90	N.D.
$\Delta T(>30 \text{ HU})$ (sec) ber.	234	288	302	194	191	197	197	0
$\Delta T(>30 \text{ HU})$ (sec) gem.	N.D.	N.D.	N.D.	41	18	110	100	N.D.

N.D.: Nicht bestimmt      ber.: berechnet      gem.: gemessen (Literaturdaten)

C<sub>max</sub>: Maximale Dichteanhebung      T<sub>max</sub>: Zeitpunkt der max. Dichteanhebung

$\Delta T(>50 \text{ HU})$ : Zeitdauer, für die die Dichteanhebung > 50 HU ist

Tabelle 1: Simulation von in der Literatur berichteter Injektionsschemata und die entsprechenden maximalen Dichte, Zeiten bis zum Erreichen des Maximums und Zeitperioden während deren die Dichte größer ist als 40 bzw. 50 HU.

## Literaturnachweis:

Ohashi I, Hanafusa K, Yoshida T. Small hepatocellular carcinomas: two-phase dynamic incremental CT in detection and evaluation. Radiology 1993; 189: 851-855.

5 Walkey MM. Dynamic hepatic CT: how many years will it take 'til we learn? Radiology 1991; 181: 17-24

Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Forman HP, DiCroce J. Dynamic contrast-enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. Radiology 1993; 187: 327-331.

10 Fujita, M, Kuroda C, Kumatani T, Yoshioka H, Kuriyama K, Inoue E, Kasugai H, Sasaki Y. Comparison between conventional and spiral CT in patients with hypervascular hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 1993; 18: 134-136.

15

**Beispiel 6:****Funktionsdiagnostik der Leber mittels CT**

Patienten mit gesunder Leber erhielten 50 ml eines jodierten Röntgenkontrastmittels (Ultravist-300 oder Visipaque-270) intravenös mit einer  
5 Geschwindigkeit von 5 ml/sec injiziert. Die Dichteverläufe in verschiedenen Gefäßen und Organen wurden über einen Zeitraum von 150 sec verfolgt. Das Ergebnis ist in Fig. 13 dargestellt.

Eine Erhöhung der Dosis auf 90 ml Kontrastmittel und Injektion mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec führt zu höherer Dichte. Parallel wurden hier auch  
10 Patienten mit Verdacht auf Leberzirrhose untersucht. Sie zeigten in der Aorta einen sehr ähnlichen Zeit-Dichte-Verlauf im Vergleich zu den lebergesunden Patienten. In der Leber und einigen anderen Organen oder Gefäßen jedoch war ein völlig anderer Dichte-Verlauf zu beobachten (Fig. 14-17). Die Zeitverläufe sowie die daraus abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter können für die  
15 Differentialdiagnose einer eingeschränkten Leberfunktion verwendet werden. In den folgenden drei Tabellen werden die pharmakokinetischen Parameter von lebergesunden und zirrhotischen Patienten miteinander verglichen.

Dabei ist zu erkennen, daß sich die pharmakokinetischen Parameter, die aus den Zeit-/Dichte-Kurven verschiedener Blutgefäße bzw. der Leber berechnet wurden,  
20 vor allem lag-time 1 (Beginn der arteriellen Perfusion der Leber), lag-time 2 (Beginn der portalvenösen Perfusion), Cmax und Tmax (maximale Dichteanhebung und der Zeitpunkt, wann dies erreicht wird) sowie AUC (Fläche unter der Zeit-/Dichte-Kurve), der Lebergesunden deutlich von den Parametern der Zirrhotiker unterscheiden. Diese Daten können daher für eine  
25 Differentialdiagnostik der Funktionsfähigkeit der Leber eingesetzt werden.

Parameter	Lebergesunde	Zirrhotiker
t <sub>1/2</sub> [sec]	9,5	12,1
Lag-time 1 [sec]	10,0	5,7
Lag-time 2 [sec]	29,3	30,0
C <sub>max</sub> [sec]	47,3	85,3
T <sub>max</sub> [sec]	57,8	39,3
AUC [HU·sec]	30900	32100

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter der Leber von lebergesunden und zirrhotischen Patienten nach i.v. Injektion von 90 ml Kontrastmittel (24,3 g Jod mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec). Dabei bedeuten:

- 5            t<sub>1/2</sub>:            Halbwertszeit der Dichteabnahme
- Lag-time 1: Zeitraum bis zum Beginn des Dichteanstiegs der  
arteriellen Phase
- Lag-time 2: Zeitraum bis zum Beginn des Dichteanstiegs der  
portavenösen Phase
- 10           C<sub>max</sub>:           maximale Dichteanhebung
- T<sub>max</sub>:           Zeitpunkt der maximalen Dichteanhebung
- AUC:           Fläche unter der Zeit-/Dichte-Kurve

Parameter	Lebergesunde	Zirrhötiker
t <sub>1/2</sub> [sec]	39,7	27,0
Lag-time 1 [sec]	10,0	10,0
Lag-time 2 [sec]	20,4	30,0
C <sub>max</sub> [sec]	64,7	85,3
T <sub>max</sub> [sec]	71,3	53,4
AUC [HU•sec]	70200	30400

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter der Portalvene von lebergesunden und zirrhotischen Patienten nach i.v. Injektion von 90 ml Kontrastmittel (24,3 g Jod mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).

Parameter	Lebergesunde	Zirrhotiker
t <sub>1/2</sub> [sec]	82,4	89,8
Lag-time [sec]	12,7	13,1
C <sub>max</sub> [sec]	183	17,1
T <sub>max</sub> [sec]	42,7	43,1
AUC [HU*sec]	18200	32600

5      Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter der Aorta von lebergesunden und zirrhotischen Patienten nach i.v. Injektion von 90 ml Kontrastmittel (24,3 g Jod mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten und/oder der Injektion von Kontrastmitteln und/oder der nachfolgenden Auswertung und/oder der Differentialdiagnose umfassend die folgenden Elemente:

- 5 (I) eine Strahlenquelle (1)
- (II) einen Detektor (2)
- (III) ein Injektionssystem (4)
- (IV) eine Auswerteeinheit (5) dadurch gekennzeichnet, daß physiologische Daten gespeichert und/oder pharmakokinetische Parameter berechnet und/oder gespeichert werden können
- 10 (V) eine bildgebende Einheit (6)
- (VI) evtl. eine Ausgabeeinheit für Bilder und Daten (7)
- (VII) evtl. eine Ausgabeeinheit für gespeicherte Bilder und Daten (8)

wobei zwischen den Elementen (I) bis (VII) folgende Verknüpfungen bestehen:

- 15 (VIII) die Strahlenquelle (1) und/oder der Detektor sind mit der Auswerteeinheit (5) verbunden und werden evtl. erst dann aktiviert, wenn von der Auswerteeinheit (5) ein Signal hierzu gegeben wird,
- (IX) das Injektionssystem (4) ist mit der Auswerteeinheit (5) verbunden und kann durch diese gesteuert werden (Beginn und Geschwindigkeit der Injektion, Volumen des Kontrastmittels).
- 20

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) und/oder der Strahlenquelle und/oder des Detektors an Hand eingespeicherter allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder
- 25



- allgemeiner physiologischer Daten erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder der individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmittelnder des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand eingespeicherter allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder der individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmittelnder des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand eingespeicherter allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit

- definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder der individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 10 5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung des Detektors an Hand eingespeicherter allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder
- 15 allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder der individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 20
- 25
6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
- 30 7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln durchgeführt wird.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von physiologischen Daten durchgeführt wird.
- 5 9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
- 10 10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand von physiologischen Daten durchgeführt wird.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung des Detektors an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
- 15 13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung des Detektors an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung des Detektors an Hand von physiologischen Daten durchgeführt wird.
- 20 15. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 25 16. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 30

17. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 5 18. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand der individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
19. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln der des zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 10 20. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle an Hand der individuellen physiologischen Daten des zu untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
21. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 15 22. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 20 23. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Injektionspumpe (zu förderndes Gesamtvolumen und/oder Geschwindigkeit der Injektion bzw. Infusion) an Hand physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 25 24. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle und/oder des Detektors an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 30

25. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der der Strahlenquelle und/oder des Detektors an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 5 26. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerung der Strahlenquelle und/oder des Detektors an Hand physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild durchgeführt wird.
- 10 27. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Differentialdiagnose durch Vergleich eingespeicherter allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von gesunden Versuchspersonen und/oder allgemeiner Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln erhalten von
- 15 Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner eingespeicherter Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild und/oder allgemeiner physiologischer Daten erhalten von Patienten mit definiertem Krankheitsbild mit den individuellen Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln des zu untersuchenden Patienten und/oder der individuellen physiologischen Daten des untersuchenden Patienten durchgeführt wird.
- 20 28. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Differentialdiagnose an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
- 25 29. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Differentialdiagnose an Hand von Pharmakokinetikdaten von Kontrastmitteln durchgeführt wird.
- 30 30. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusion von Geweben und/oder Organen an Hand von Zeit-Dichte-Kurven berechnet und/oder dargestellt wird.

31. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusion von Geweben und/oder Organen an Hand von Zeit-Dichte-Kurven von Kontrastmitteln berechnet und/oder dargestellt wird.
- 5 32. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnung der Perfusion von Geweben und/oder Organen an Hand von Zeit-Dichte-Kurven durchgeführt und farbkodiert ausgegeben wird.
- 10 33. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnung der Perfusion von Geweben und/oder Organen an Hand pharmakokinetischer Parameter, gewonnen aus Zeit-Dichte-Kurven, durchgeführt und farbkodiert dargestellt und/oder ausgegeben wird.
34. Vorrichtung nach Anspruch 1-29, dadurch gekennzeichnet, daß individuelle Pharmakokinetikdaten und/oder individuelle physiologische Daten des Patienten eingegeben und/oder eingelesen werden können.
- 15 35. Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten gemäß Anspruch 1-33, dadurch gekennzeichnet, daß das Diagnostikgerät ein Computertomograph ist.
36. Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten gemäß Anspruch 1-33, dadurch gekennzeichnet, daß das Diagnostikgerät ein Magnetresonanztomograph ist.
- 20 37. Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten gemäß Anspruch 1-33, dadurch gekennzeichnet, daß das Diagnostikgerät ein Ultraschallgerät ist.
38. Vorrichtung zur Steuerung von Diagnostikgeräten gemäß Anspruch 1-37, dadurch gekennzeichnet, daß als physiologische Daten Körpergewicht und/oder Kreislaufzeit und/oder Herzminutenvolumen und/oder Nierenfunktion und/oder Leberfunktion berücksichtigt werden.
- 25 39. Vorrichtung nach Anspruch 1-37, dadurch gekennzeichnet, daß  $C_{max}$  und/oder  $T_{max}$  und/oder Halbwertszeiten und/oder Flächen unter der Zeit-Dichte-Kurve (AUC) und/oder mittlere Verweilzeiten (MRT, mean residence times) zur Differentialdiagnose verwendet werden.

40. Vorrichtung nach Anspruch 1-37, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswertung und/oder Zuordnung des Krankheitsbildes (Diagnosestellung) automatisch erfolgt.
- 5 41. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Speicherung der Patientendaten auf CD und/oder Kassette und/oder Magnetband und/oder Mikrochip erfolgt.

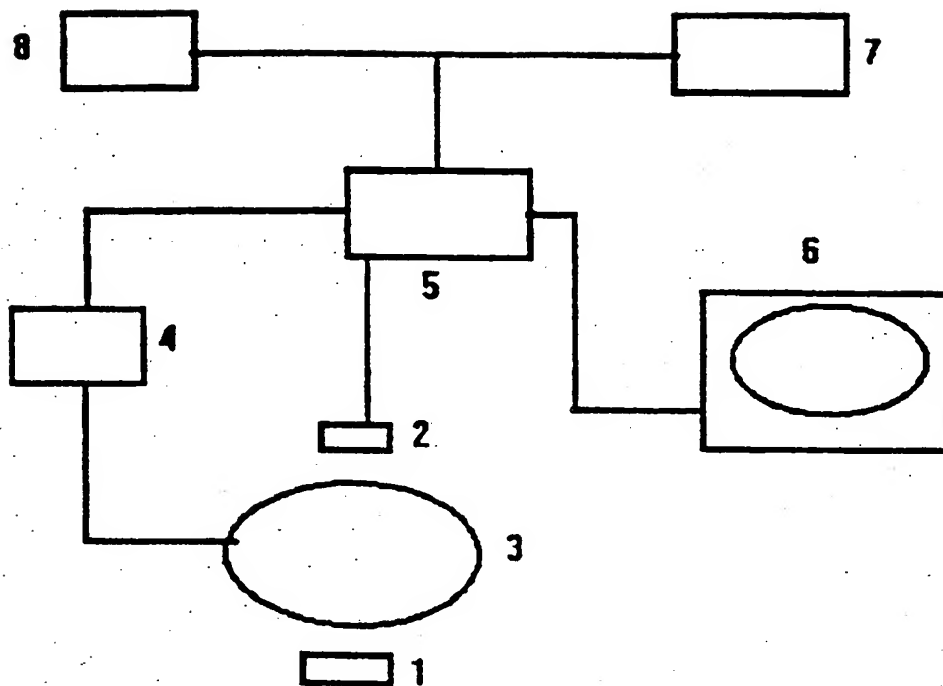


Fig. 1

Schematische Darstellung des Schaltbildes



2/19

### Graue Substanz 2-Kompartiment-Modell

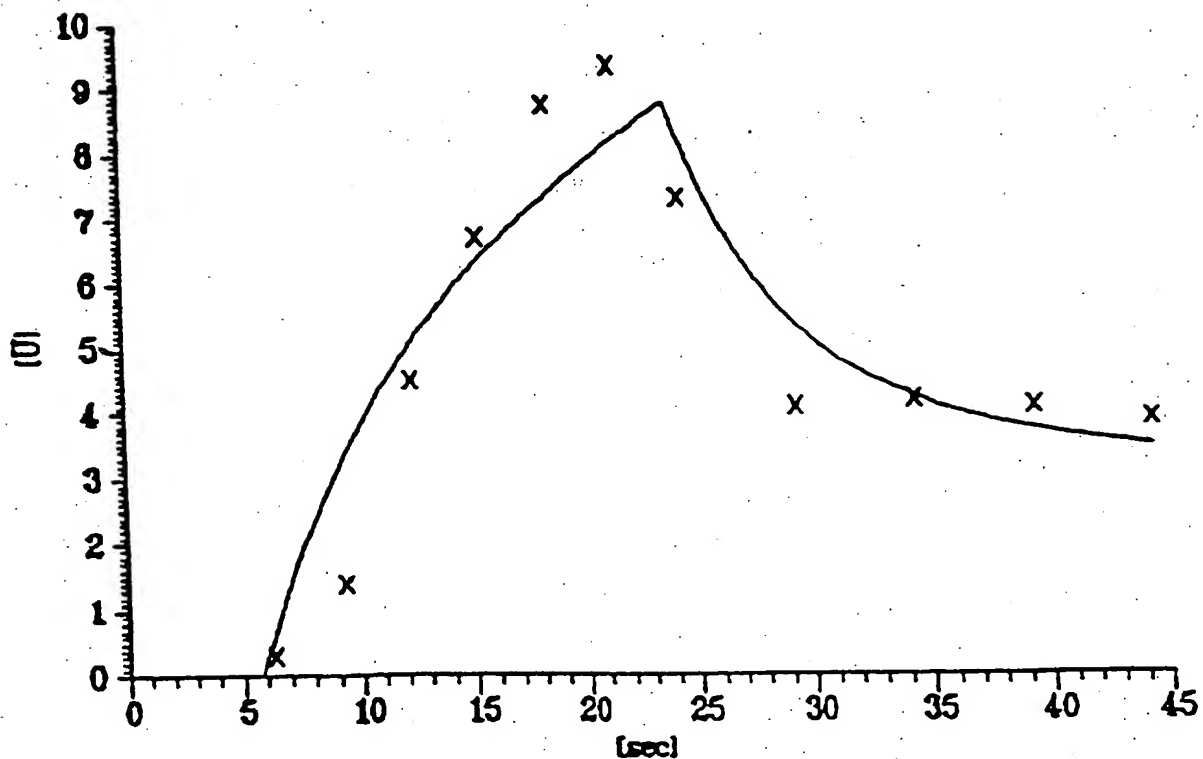


Fig. 2

Zeit-Dichte-Verlauf in der grauen Gehirnschubstanz nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 (Volumen: 90 ml, Injektionsgeschwindigkeit 5 ml/sec). Die Meßwerte sind mit x gekennzeichnet, die berechneten Werte sind als Linie dargestellt.

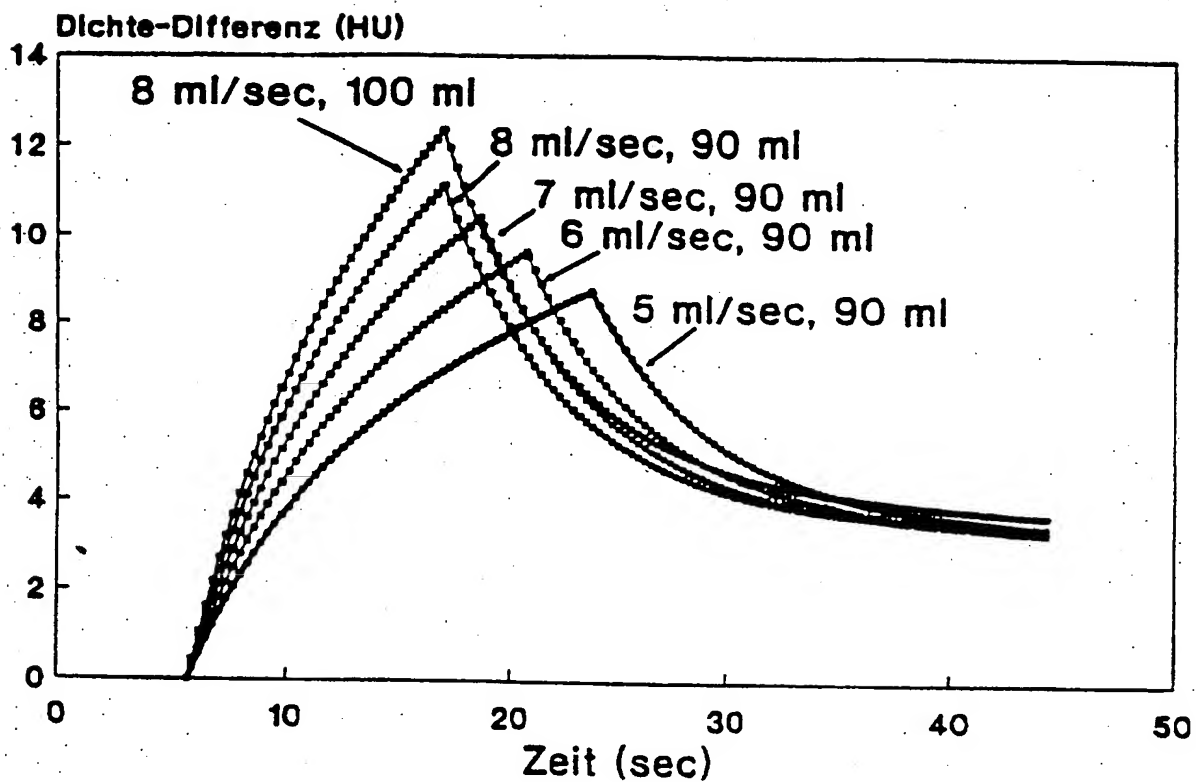


Fig. 3

Berechnete Zeit-Dichte-Verläufe in der grauen Gehirnschicht nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Dosierung

4/19

**Weiß Substanz  
2-Kompartiment-Modell**

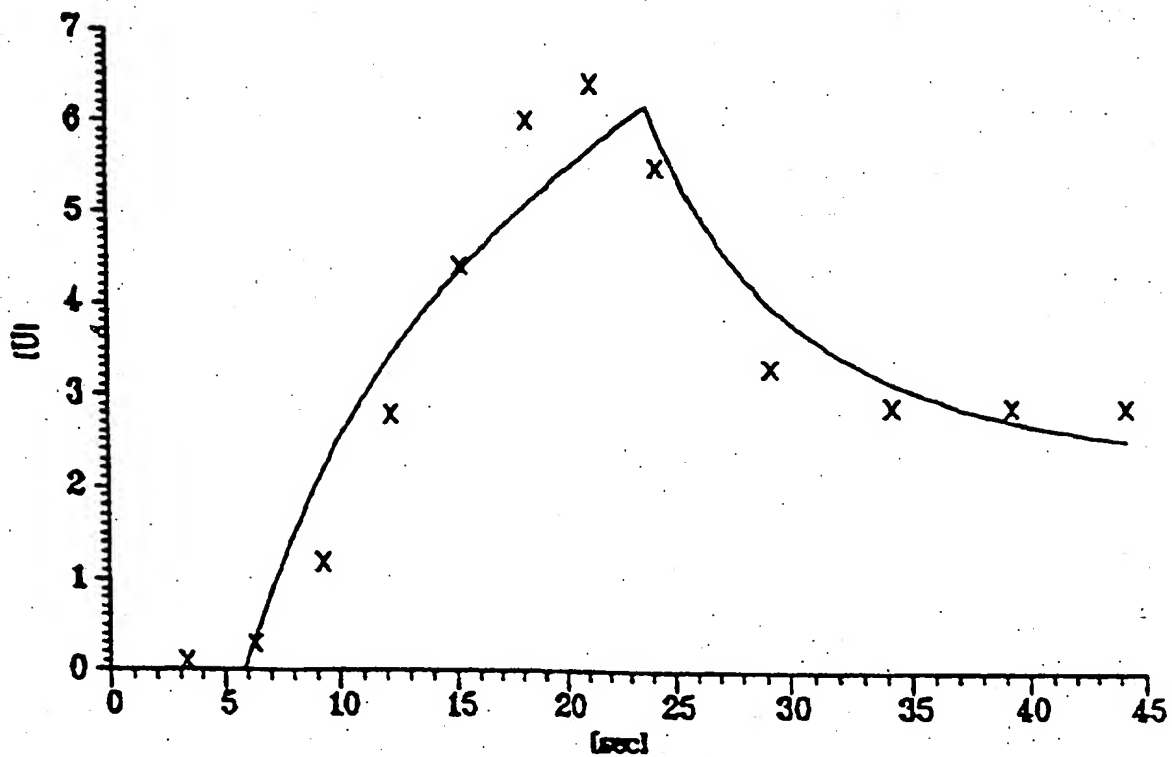


Fig. 4

Zeit-Dichte-Verlauf in der weißen Gehirnschicht nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 (Volumen: 90 ml, Injektionsgeschwindigkeit 5 ml/sec). Die Meßwerte sind mit x gekennzeichnet, die berechneten Werte sind als Linie dargestellt.

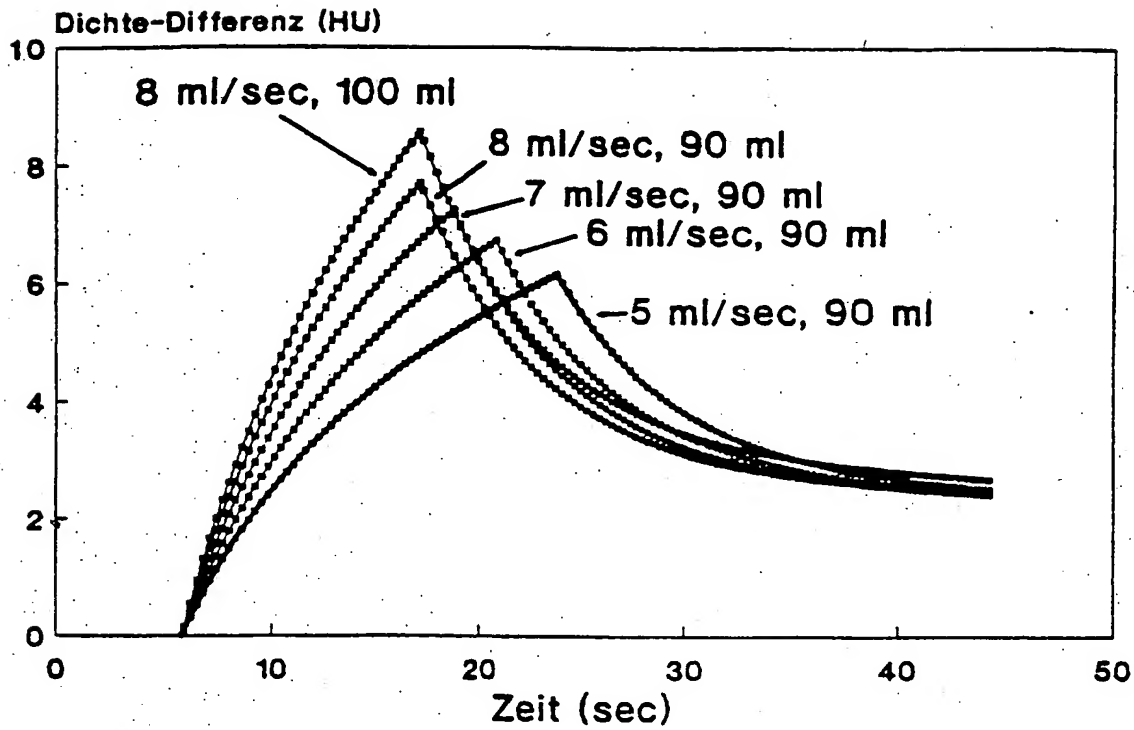


Fig. 5

Berechnete Zeit-Dichte-Verläufe in der weißen Gehirnschubstanz nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Dosierung.

6/19

A. carotis - 1-Kompartimentmodell  
Ultravist-370, 45 ml, 6 ml/s

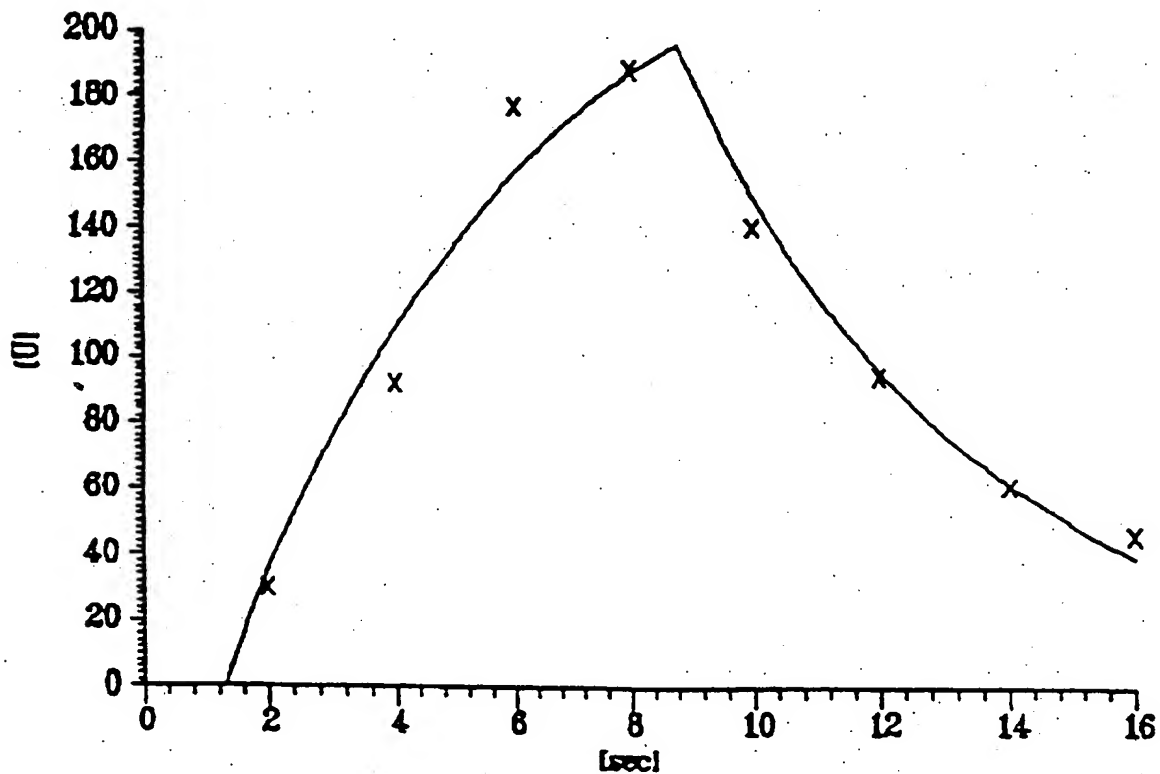


Fig. 6

Zeit-Dichte-Verlauf in der Arteria carotis nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 (Volumen: 45 ml, Injektionsgeschwindigkeit 5 ml/sec). Die Meßwerte sind mit x gekennzeichnet, die berechneten Werte sind als Linie dargestellt.

7/19

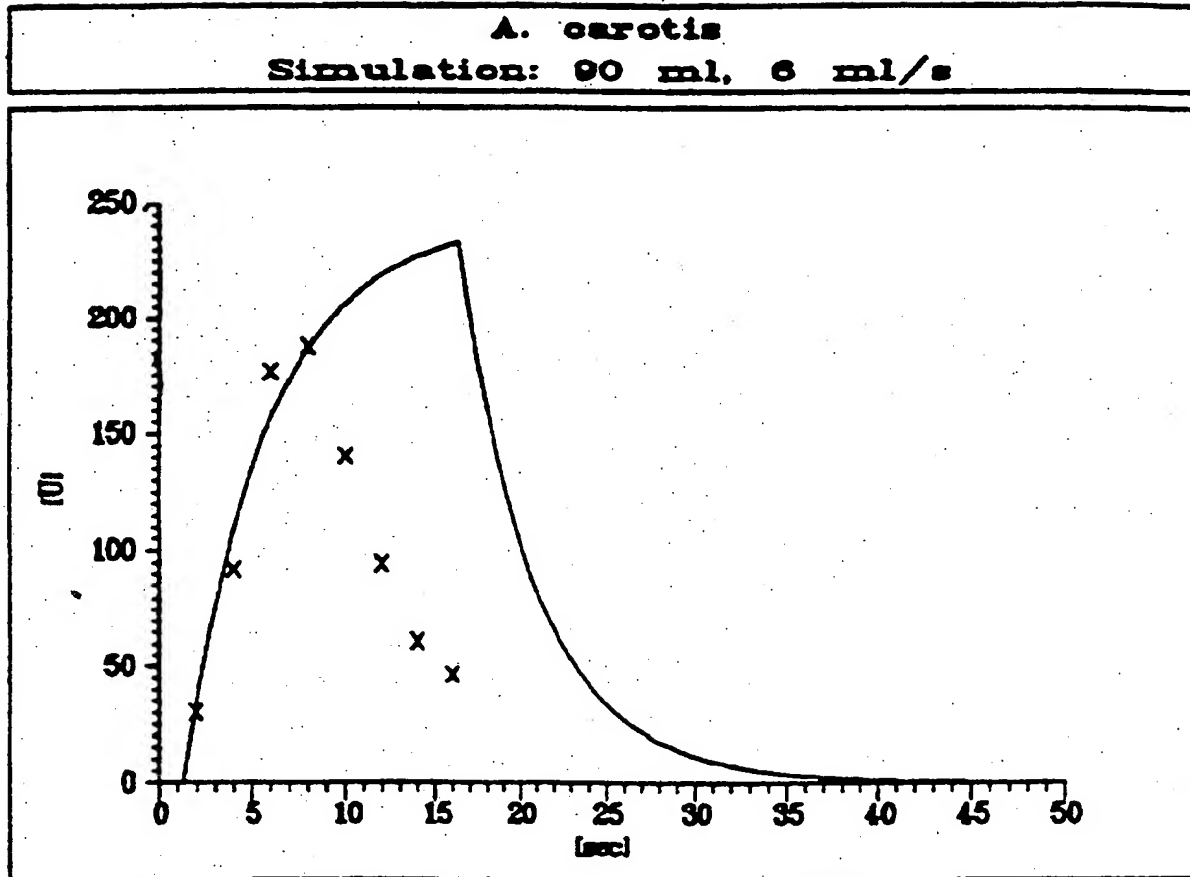


Fig. 7

Gemessener Zeit-Dichte-Verlauf (xxxx) in der Arteria carotis nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 (Volumen: 45 ml, Injektionsgeschwindigkeit: 5 ml/sec) und berechneter Zeit-Dichte-Verlauf (—) in der Arteria carotis nach intravenöser Injektion von Ultravist-370 (Volumen: 90 ml, Injektionsgeschwindigkeit: 5 ml/sec).

8/19

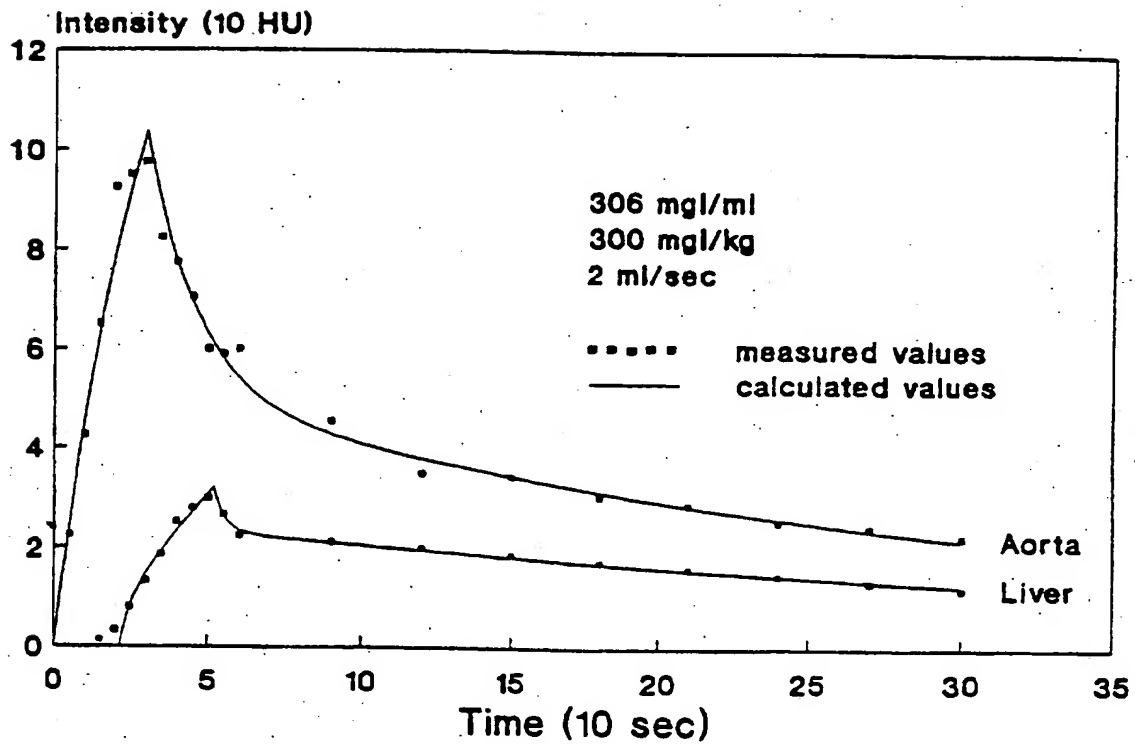


Fig. 8

Zeit-Dichte-Verlauf einer CT-Aufnahme von Aorta und Leber nach intravenöser Injektion von Amidotrizoat-306 in einer Dosis von 300 mg Jod/kg und einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/sec (xxxx gemessene Werte, — berechnete Werte).

9/19

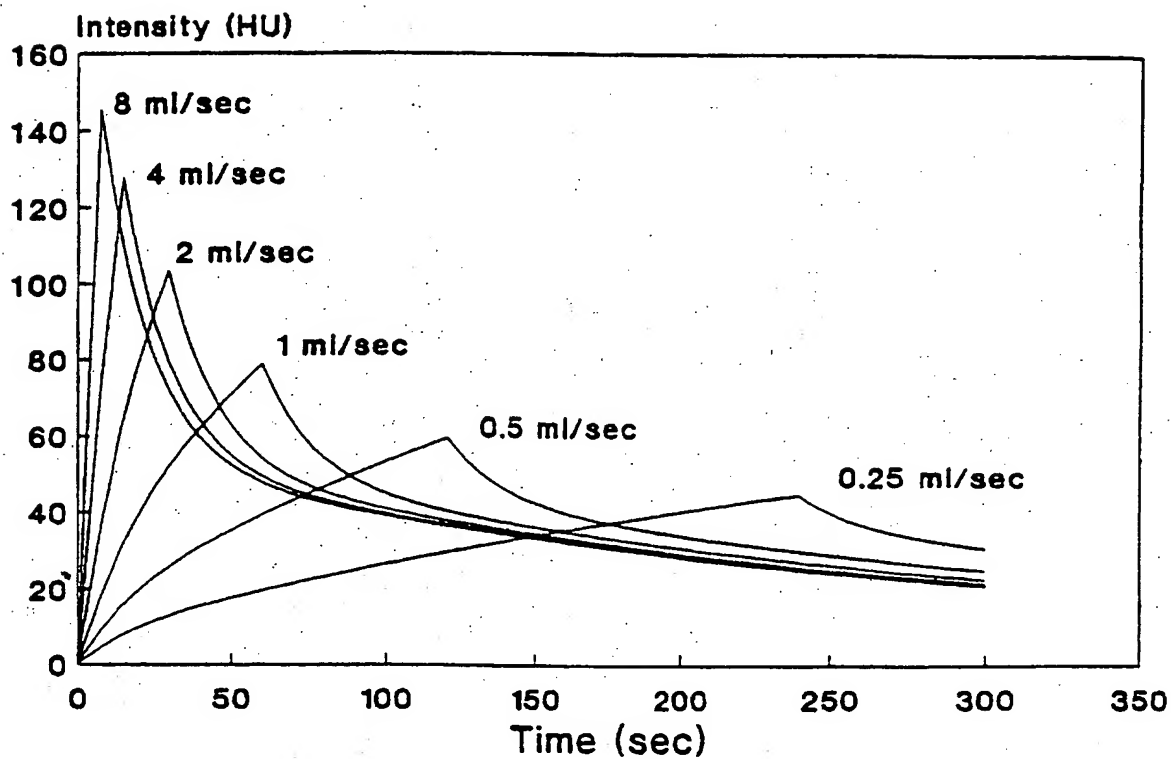


Fig. 9

Zeit-Dichte-Verlauf in der Aorta (berechnet) nach intravenöser Injektion von 300 mg Jod/kg Amidotrizoat-306 bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten.



10/19

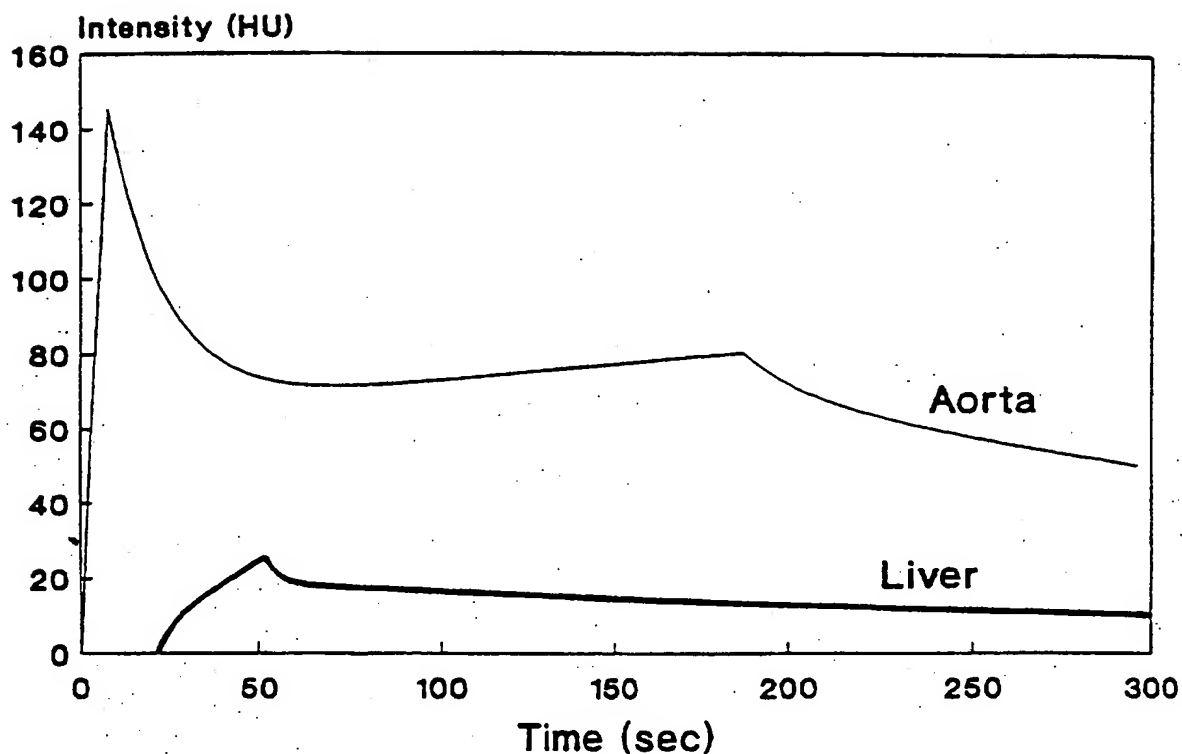


Fig. 10

Berechneter Zeit-Dichte-Verlauf in der Aorta und der Leber nach zweiphasiger intravenöser Injektion von Amidotrizoat-306. Phase I: 300 mg Jod/kg mit 8 ml/sec; Phase II: 300 mg Jod/kg mit 0,33 ml/sec

11/19

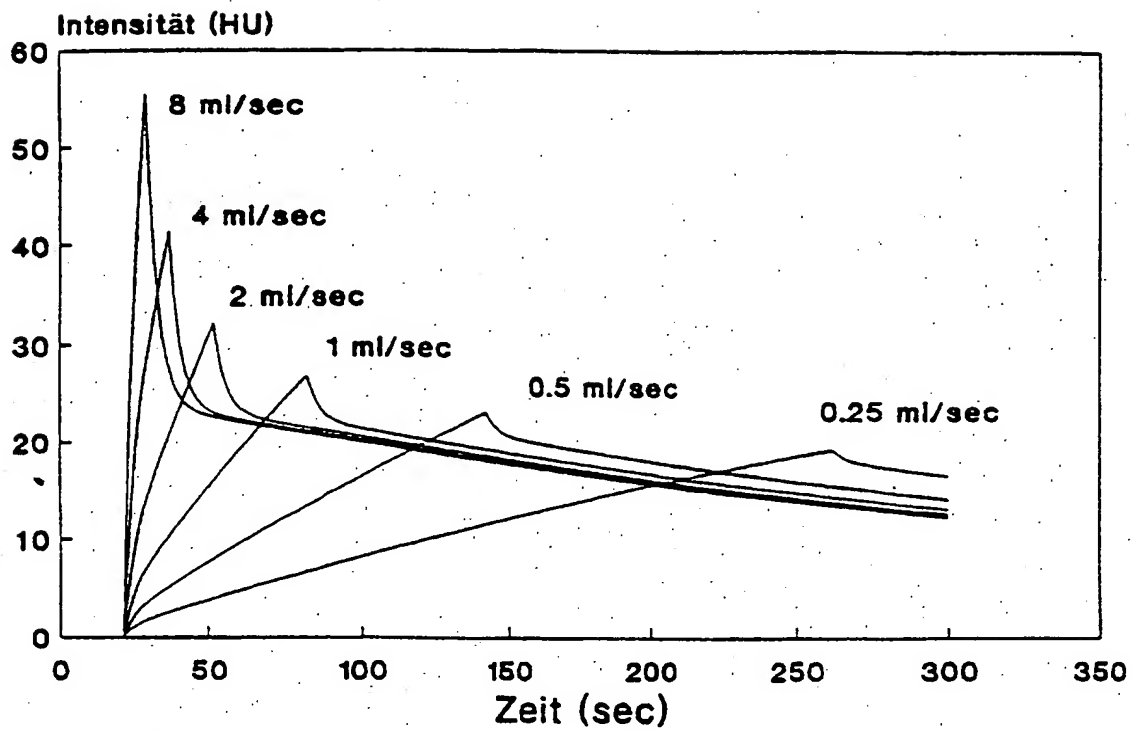


Fig. 11

Zeit-Dichte-Verlauf in der Leber (berechnet) nach intravenöser Injektion von 300 mg Jod/kg Amidotrizoat-306 bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten.

12/19

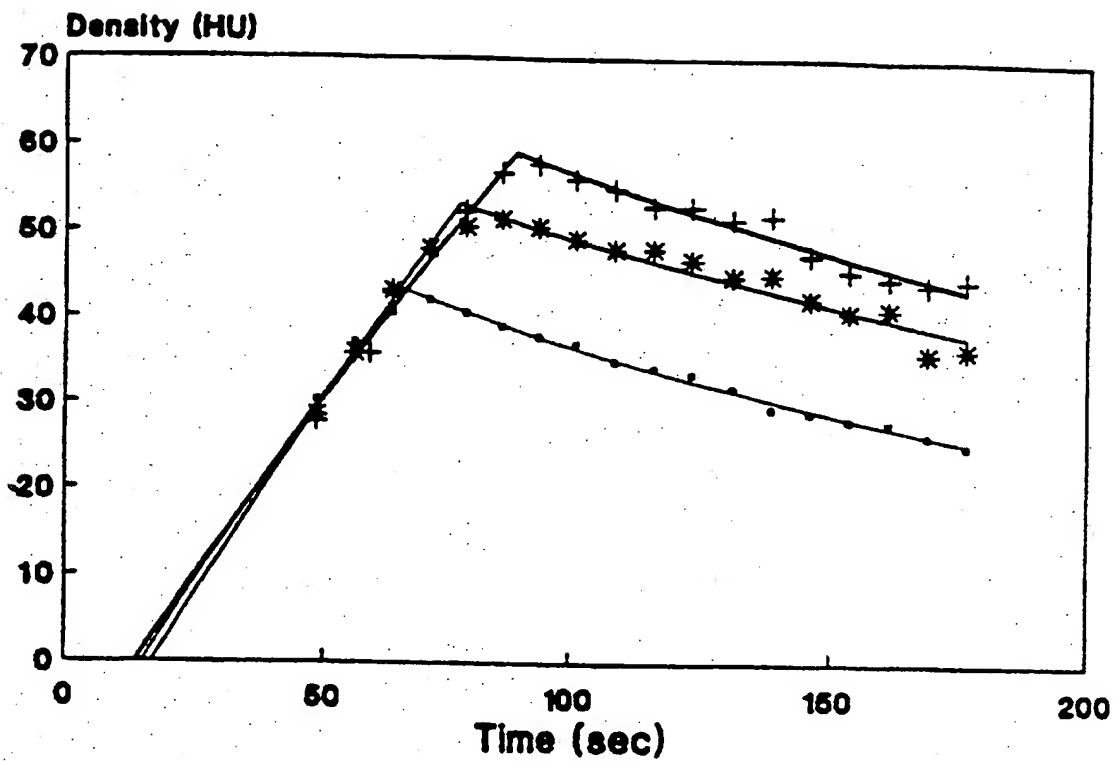


Fig. 12

Gemessene (Punkte) und berechnete Zeit-Dichte-Verläufe (Linien) nach intravenöser Injektion von 100 ml (•), 120 ml (\*) und 150 ml (+) Iohexol-300. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug 2 ml/sec.

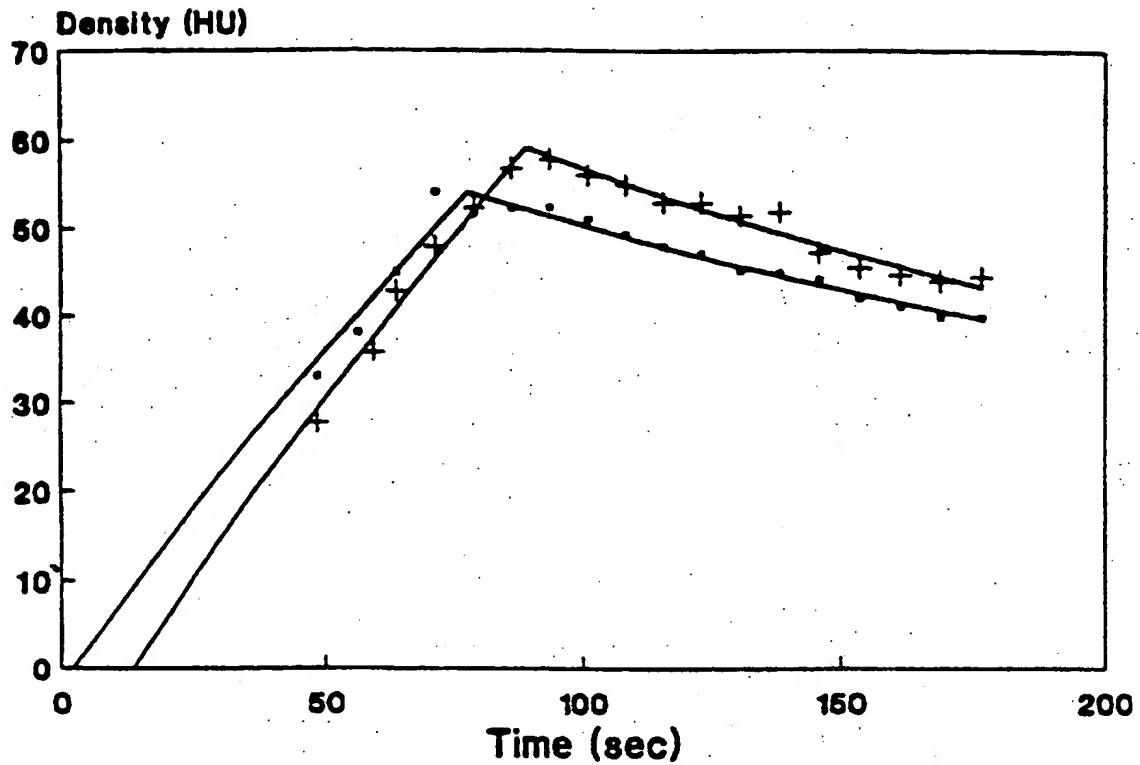


Fig. 13

Gemessene (Punkte) und berechnete Zeit-Dichte-Verläufe (Linien) nach intravenöser Injektion von je 150 ml Amidotrizoat (•) und Iohexol-300 (+). Die Injektionsgeschwindigkeit betrug 2 ml/sec.

14/19

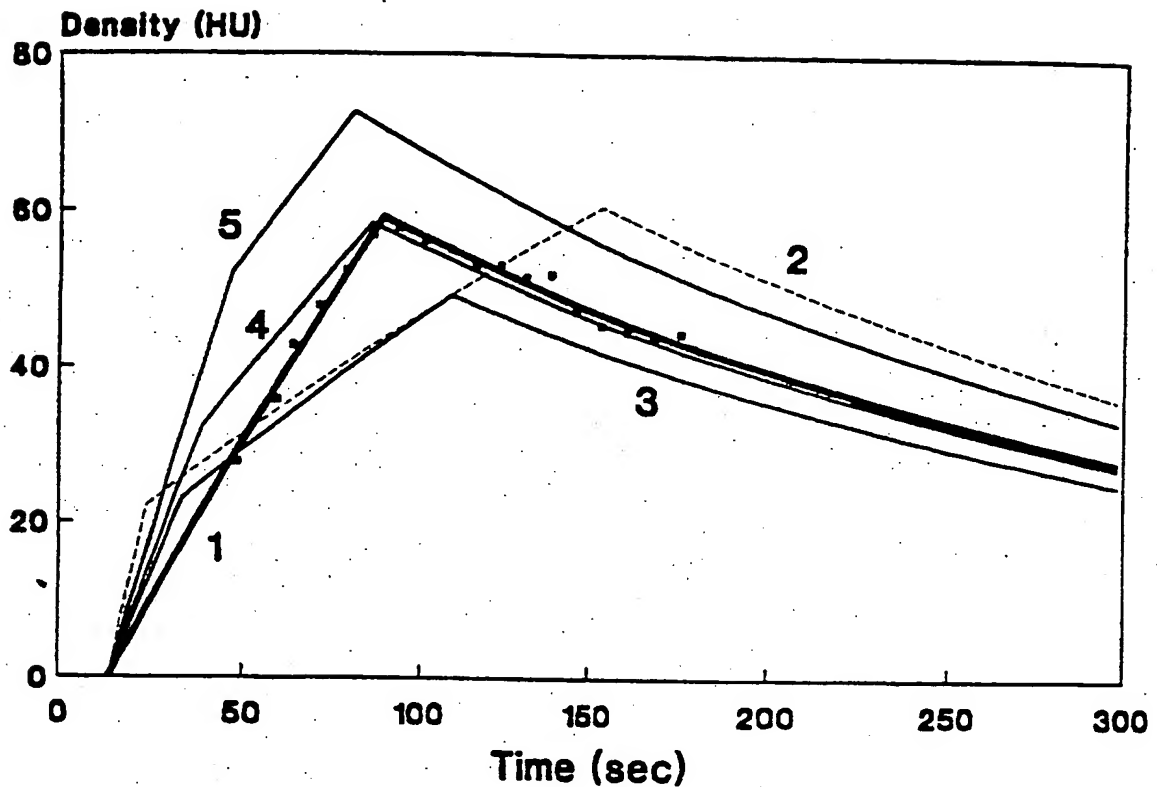


Fig. 14

Berechnete Zeit-Dichte-Verlauf in der Leber nach verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten. Die Injektionsschemata wurden der Literatur entnommen (s.u.). Als Basis für die Berechnung dienten gemessene Daten, die nach Injektion von 150 ml Iohexol-300 (2 ml/sec) erhalten worden waren (Kurve 1).

2: Walkey; 15 g iodine, 5 ml/sec + 39 g iodine, 1 ml/sec

3: Heiken; 16 g iodine, 2.5 ml/sec + 24 g iodine, 1 ml/sec

4: Heiken; 16 g iodine, 5 ml/sec + 24 g iodine, 2 ml/sec

5: Ohashi; 22.5 g iodine, 3 ml/sec + 22.5 g iodine, 1.6 ml/sec

Literaturnachweis: vgl. Tabelle 1

## Time-Density Curves

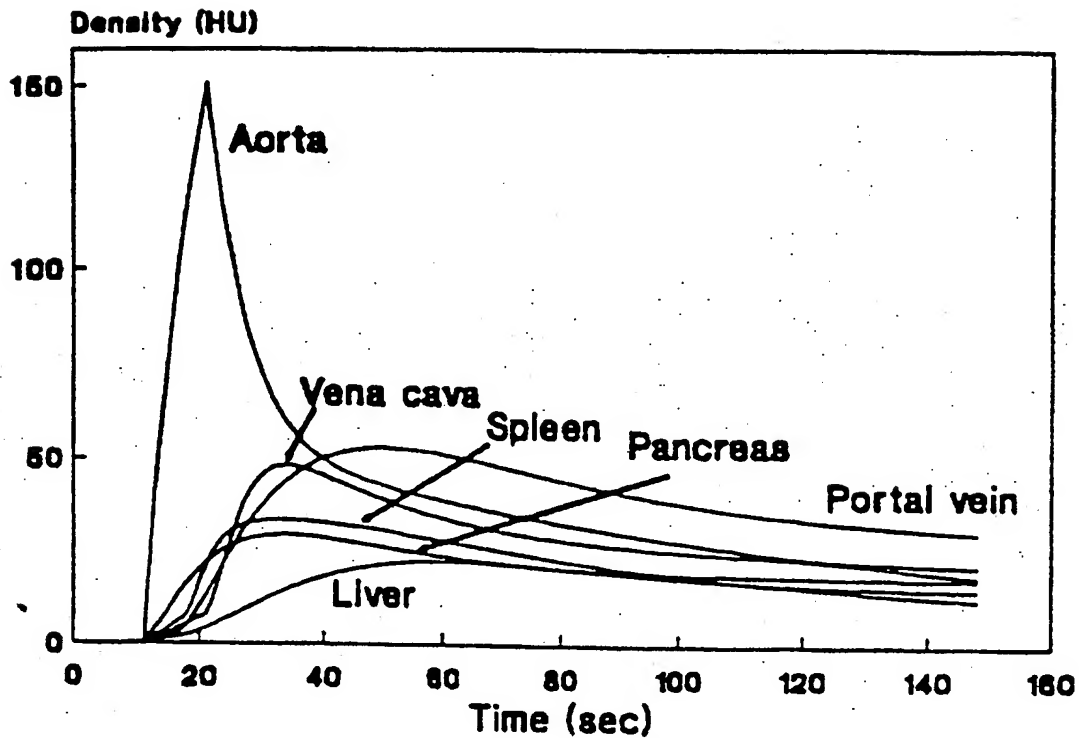


Fig. 15

Gemessene Zeit-Dichte-Verläufe in verschiedenen Organen und Geweben (Mittelwertskurven von 25 Patienten nach i.v. Injektion von 50 ml Ultravist-300 bzw. Visipaque-270 mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/sec).

## Enhancement of the Liver

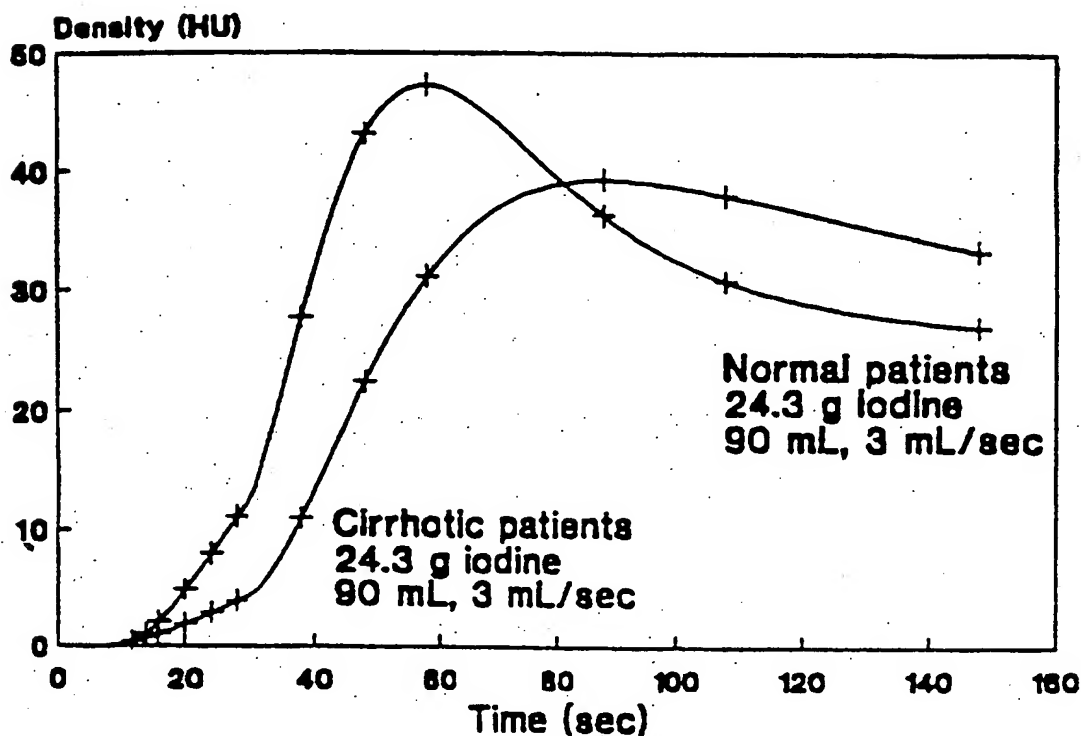


Fig. 16

Gemessene Zeit-Dichte-Verläufe in der Leber von gesunden Patienten und von Patienten mit Leberzirrhose (Mittelwertskurven nach i.v. Injektion von 90 ml Ultravist-300 bzw. Visipaque-270 mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).



## Enhancement of the Spleen

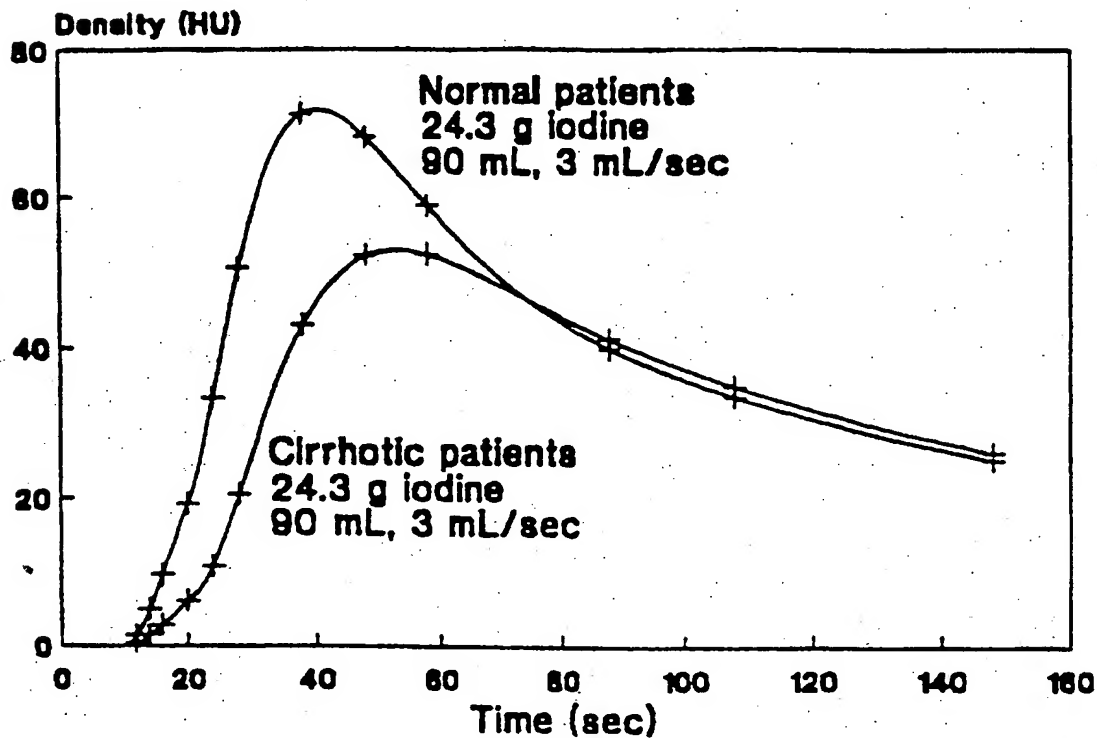


Fig. 17

Gemessene Zeit-Dichte-Verläufe in der Milz von gesunden Patienten und von Patienten mit Leberzirrhose (Mittelwertskurven nach i.v. Injektion von 90 ml Ultravist-300 bzw. Visipaque-270 mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).



## Enhancement of the Aorta

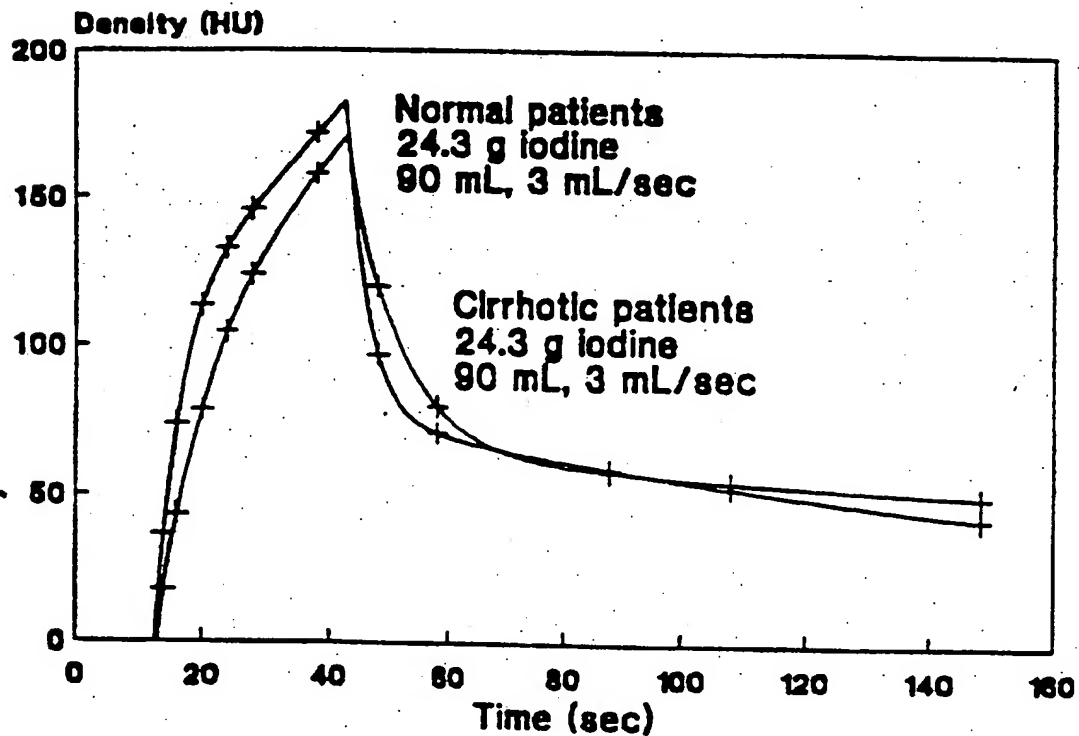


Fig. 18

Gemessene Zeit-Dichte-Verläufe in der Aorta von gesunden Patienten und von Patienten mit Leberzirrhose (Mittelwertskurven nach i.v. Injektion von 90 ml Ultravist-300 bzw. Visipaque-270 mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).

19/19

## Enhancement of the Portal Vein

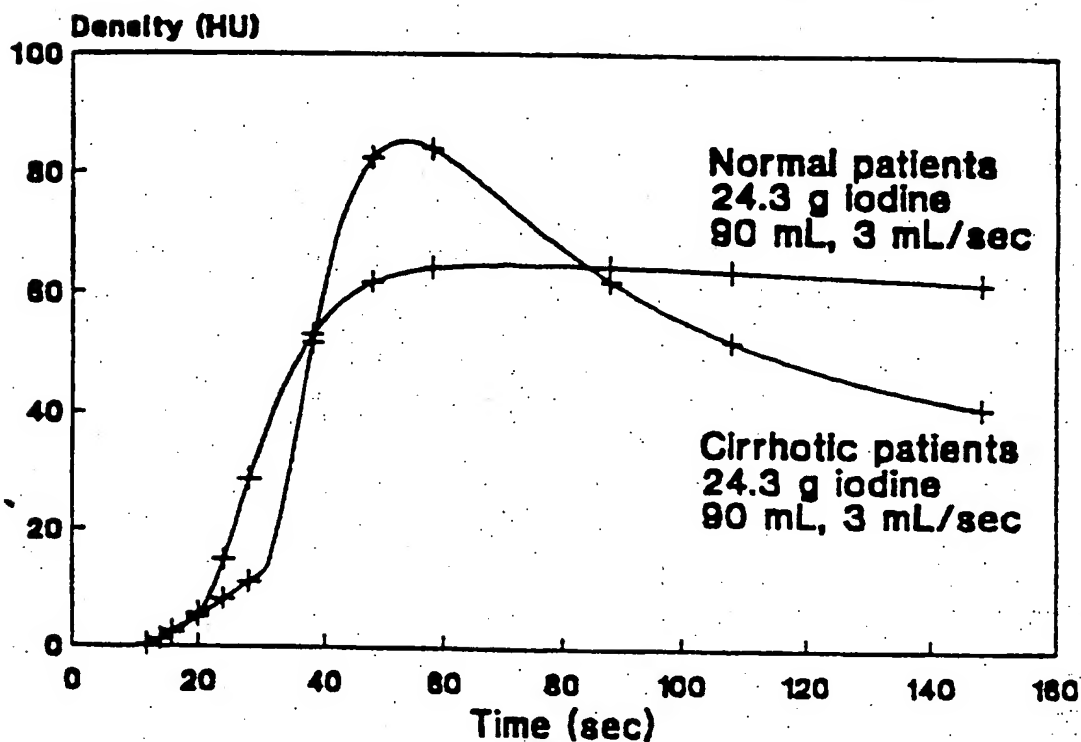


Fig. 19

Gemessene Zeit-Dichte-Verläufe in der Portalvene von gesunden Patienten und von Patienten mit Leberzirrhose (Mittelwertskurven nach i.v. Injektion von 90 ml Ultravist-300 bzw. Visipaque-270 mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/sec).

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61B 6/00</b></p>	<p><b>A3</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/25923</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juli 1997 (24.07.97)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00116</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Januar 1997 (20.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 03 075.7      19. Januar 1996 (19.01.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39 a, D-13505 Berlin (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. August 1997 (28.08.97)</p> </div> </div>		

(54) Title: OPTIMIZING DOSES OF CONTRASTING AGENT FOR IMAGING DIAGNOSTIC METHODS

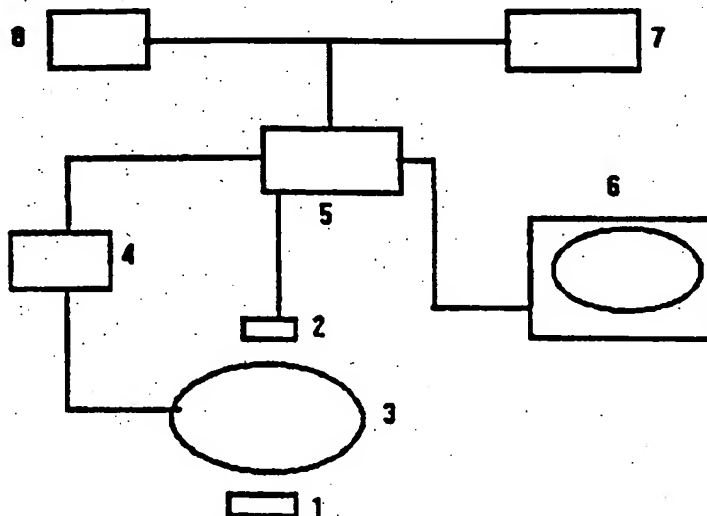
(54) Bezeichnung: OPTIMIERUNG DER KONTRASTMITTELGABE BEI BILDGEBENDEN DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN

(57) Abstract

The invention concerns a device by means of which the type of contrasting agent injection mode (volume, injection speed) and a diagnostic appliance, e.g. a computer tomograph (CT), a magnetic resonance tomograph (MRT) or an ultrasound appliance (US), can be controlled such that both parts of the diagnosis - the application of the contrasting agent and the "recording parameters" of the diagnostic appliance - are optimized for the individual patient, and/or the resultant time-density curves or the pharmacokinetic parameters derived therefrom are used for differential diagnosis.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, mit der die Art der Kontrastmittelinjektion (Volumen, Injektionsgeschwindigkeit) und ein Diagnostikgerät, z.B. ein Computertomograph (CT) oder ein Magnetresonanztomograph (MRT) oder ein Ultraschallgerät (US) so gesteuert werden können, daß beide Teilbereiche der Diagnostik - die Kontrastmittelapplikation und die "Aufnahmeparameter" des Diagnostikgerätes - für den individuellen Patienten optimiert sind und/oder die erhaltenen Zeit-Dichte-Kurven bzw. daraus abgeleitete pharmakokinetische Parameter für die Differentialdiagnose verwendet werden.



Schematische Darstellung des Schaltbildes

SCHEMATIC ILLUSTRATION OF WIRING PLAN

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/DE 97/00116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61B6/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 611 340 A (K. OKAZAKI) 9 September 1986	1-5
A	see column 3, line 10 - line 63	6-8
A	see column 4, line 8 - line 62	11,14,17
A	see column 5, line 2 - line 27	20,23,26
	---	
A	DE 42 18 321 A (SIEMENS A.G.) 17 June 1993	1-5,8,9, 11,12
A	see column 1, line 6 - line 48	14,15,20
A	see column 1, line 55 - column 2, line 43	24,26,38
	---	
A	US 5 459 769 A (B.D. BROWN) 17 October 1995	1-5
A	see column 1, line 55 - column 2, line 18	35,38
	see column 3, line 64 - column 5, line 34	
	---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 1997

Date of mailing of the international search report

11.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rieb, K.D.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/DE 97/00116

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN  vol. 10, no. 117 (E-400) [2174] , 2 May  1986  &amp; JP 60 253197 A (TOSHIBA K.K.), 13  December 1985,  see abstract</p> <p>-----</p>	<p>1,9,11,  12,14,  37,38</p>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. No.

PCT/DE 97/00116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4611340 A	09-09-86	JP 1742572 C	15-03-93
		JP 4029382 B	18-05-92
		JP 59214431 A	04-12-84
DE 4218321 A	17-06-93	US 5301672 A	12-04-94
US 5459769 A	17-10-95	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61B6/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 611 340 A (K. OKAZAKI) 9. September 1986	1-5
A	siehe Spalte 3, Zeile 10 - Zeile 63	6-8
A	siehe Spalte 4, Zeile 8 - Zeile 62	11, 14, 17
A	siehe Spalte 5, Zeile 2 - Zeile 27	20, 23, 26
	---	
A	DE 42 18 321 A (SIEMENS A.G.) 17. Juni 1993	1-5, 8, 9, 11, 12
A	siehe Spalte 1, Zeile 6 - Zeile 48	14, 15, 20
A	siehe Spalte 1, Zeile 55 - Spalte 2, Zeile 43	24, 26, 38
	---	
A	US 5 459 769 A (B.D. BROWN) 17. Oktober 1995	1-5
A	siehe Spalte 1, Zeile 55 - Spalte 2, Zeile 18	35, 38
	siehe Spalte 3, Zeile 64 - Spalte 5, Zeile 34	
	---	
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11. 07. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rieb, K.D.



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 117 (E-400) [2174] , 2.Mai 1986 &amp; JP 60 253197 A (TOSHIBA K.K.), 13.Dezember 1985, siehe Zusammenfassung -----</p>	<p>1,9,11, 12,14, 37,38</p>

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00116

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4611340 A	09-09-86	JP 1742572 C	15-03-93
		JP 4029382 B	18-05-92
		JP 59214431 A	04-12-84
DE 4218321 A	17-06-93	US 5301672 A	12-04-94
US 5459769 A	17-10-95	KEINE	